

Antecedents

- El càncer colorectal (CCR) és el segon càncer més freqüent en el conjunt de la població i una de les principals causes de mort a Europa (1). En el moment del diagnòstic s'estima que un 25% dels pacients presenten metàstasi i gairebé el 50% dels pacients amb CCR en desenvoluparà (2).
- Alguns estudis estimen una supervivència global (SG) d'aproximadament 30 mesos en els pacients amb tractament per al càncer colorectal metastàtic (CCRM), molt més elevada que anys enrere quan només es disposava de la quimioteràpia (QT) convencional (3). S'han comercialitzat medicaments de teràpia dirigida per al tractament en primera línia, com els anticossos monoclonals: bevacizumab (anti-VEGF [factor de creixement de l'endoteli vascular]), cetuximab i panitumumab (anti-EGFR [factor de creixement epidèrmic]).
- Cetuximab per a CCRM es va autoritzar arran dels assaigs clínics (AC) CRYSTAL (4, 5) i OPUS (6, 7), que van demostrar una eficàcia superior quan cetuximab es combinava amb esquemes de quimioteràpia (QT) (FOLFIRI i FOLFOX, respectivament) respecte a la QT. A l'AC CRYSTAL s'avaluava la supervivència lliure de progressió (SLP) com a variable principal. Per als pacients amb l'oncògen RAS no mutat, el braç cetuximab amb QT va assolir una SLP de 9,9 mesos i el braç de la QT de 8,4 mesos (HR = 0,69; IC 95%: 0,56-0,86; p = 0,009). A l'AC OPUS s'avaluava la millor resposta tumoral, i el braç cetuximab amb QT (esquema FOLFIRI) va tenir un 46% de taxa de resposta global i el braç de QT d'un 36% (OR: 1,516; IC 95%: 0,975-2,355; p = 0,064).
- Panitumumab es va autoritzar arran de l'AC PRIME (8, 9), que va demostrar una eficàcia superior, quan es combinava amb QT (FOLFOX4), que la QT. La SLP, la variable principal, per a la combinació panitumumab amb QT va ser de 10 mesos i per a la QT de 8,6 mesos (HR = 0,80; IC 95%: 0,66-0,97; p = 0,02).
- Bevacizumab es va autoritzar arran de l'AC de Hurwitz et al. (10) que va demostrar una eficàcia superior quan es combinava amb QT (esquema IFL) que la QT. La variable principal va ser la SG, on el braç bevacizumab amb QT va obtenir una mediana de SG de 20,6 mesos i la QT de 15,6 mesos (HR = 0,66; p < 0,001).
- En el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) l'any 2011 es va avaluar l'ús dels anticossos anti-EGFR i anti-VEGF en combinació amb QT per al tractament del CCRM en 1a línia. A l'octubre de 2018, s'han reavaluat aquests tractaments i s'han modificat els criteris clínics d'ús establerts el 2011.
- A l'Acord del PHF es van considerar candidats a tractament amb cetuximab o panitumumab en combinació amb QT aquells pacients que presenten el gen RAS no mutat, un ECOG 0-2, una expectativa de vida > 3 mesos i malaltia irreseccable o potencialment reseccable. A l'Acord es va considerar adequat associar cetuximab a un esquema de QT amb FOLFOX o FOLFIRI, i panitumumab amb un esquema de QT amb FOLFIRI. També es van considerar candidats a rebre el tractament amb bevacizumab en combinació amb QT aquells pacients que complien els criteris anteriors a excepció del gen RAS, que pot ser mutat o no mutat, però que no siguin candidats a anti-EGFR. Si el pacient és candidat a FOLFOX/XELOX o FOLFOXIRI, es pot associar bevacizumab com a anticòs monoclonal (11).
- En determinats centres es van acordar dos esquemes de pagament per resultats (EPR) per a la utilització de cetuximab i panitumumab associats a pautes de quimioteràpia (panitumumab amb l'esquema FOLFOX i cetuximab amb l'esquema FOLFOX o FOLFIRI), en què es condicionava el pagament del tractament a l'absència de progressió de la malaltia entre la setmana 8 i la 14, segons criteris RECIST.

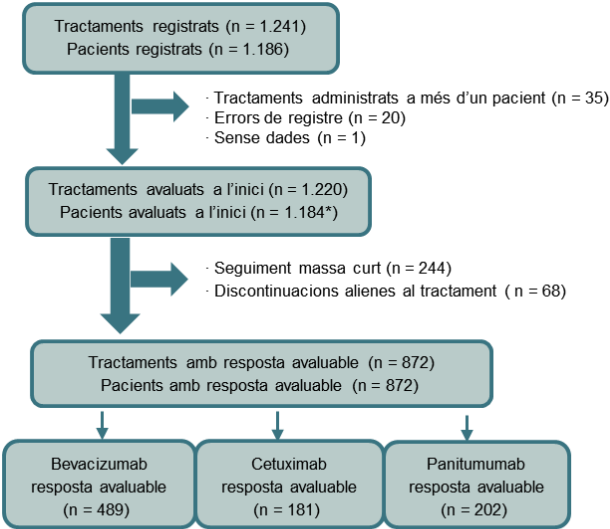
Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients amb CCRM tractats amb cetuximab, panitumumab o bevacizumab en primera línia al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut des de l'1 de gener de 2018 fins al 31 de desembre de 2019.
- El grau d'adherència als criteris clínics d'ús s'ha estudiat per als tres tractaments avaluats al PHF i s'han exclòs de l'anàlisi els pacients que no disposaven de dades clíniques a l'inici del tractament.
- S'han exclòs de l'anàlisi de seguiment i resultats els tractaments dels pacients sense dades de seguiment, aquells que encara no havien assolit un temps de 8 setmanes per ser avaluats i els que havien discontinuat per algun dels següents motius: trasllat de centre, embaràs, inclusió en un assaig clínic, dificultat d'accés a via venosa, comorbiditat o interacció amb altres fàrmacs.
- S'ha calculat la taxa de resposta global (TRG), que comprèn la resposta completa i la resposta parcial, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i la malaltia estable, segons la variable de resposta radiològica registrada pel clínics.
- S'ha estimat la SG des de l'inici del primer tractament a la data d'extracció o defunció. S'ha fet una vinculació de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA), per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de defunció. Per a l'anàlisi de la SLP, s'ha calculat el temps des de la data d'inici del tractament i fins a la data notificada del primer seguiment registrat de progressió de la malaltia, defunció, discontinuïtat per progressió o data de l'extracció. Per a ambdues variables s'han estimat les funcions de supervivència segons el mètode Kaplan-Meier i la proporció de pacients acumulada que sobreviu a l'esdeveniment a l'any segons el mètode actuarial.

Resultats

- S'han registrat dades de 1.186 pacients que han rebut 1.241 tractaments amb cetuximab, panitumumab o bevacizumab per al CCRm en primera línia en el període seleccionat.
- S'han avaluat els criteris clínics d'inici per a 1.184 tractaments i els resultats en salut per a 872 tractaments. S'han exclòs 312 tractaments per no tenir prou temps de seguiment i 68 tractaments per discontinuacions no relacionades amb el tractament. A la figura 1 es mostra el flux de pacients.

Figura 1. Flux de pacients.



*En 39 pacients no ha estat possible avaluar el grau d'adherència a les recomanacions de l'Acord per manca de variables.

- A l'inici del primer tractament, l'edat mitjana (desviació estàndard [DE]) va ser de 65,2 (11,3) anys i la proporció de pacients > 65 anys del 54,4% (n = 645). Un total de 760 pacients van ser homes (64%) i 424 dones (36%).
- L'edat mitjana (DE) de les dones va ser de 63,7 (11,9) anys i la dels homes de 66,8 (10,8) anys. La proporció de dones > 65 anys va ser del 48,6% (n = 206) i la dels homes del 57,8% (n = 439).
- La taula 1 mostra les característiques clíniques dels pacients a l'inici dels tractaments. El 97,1% (n = 1.150) dels pacients tenien registrat un ECOG entre 0 i 1, el 41,1% (n = 490) tenia l'oncògen RAS mutat

Taula 2. Característiques clíniques a l'inici dels tractaments

	Homes (n = 760)	Dones (n = 424)	Total (n = 1.184)
Mitjana (DE*) [anys]	66 (10,8)	63,7 (11,9)	65,2 (11,3)
Mediana [anys]	67,3	64,5	66
RIQ** [anys]	68,3	55,1	68,3
P25-P75 [†] [anys]	59,7-73,9	55,3-73,3	58,4-73,8
% > 65 anys	57,8% (439)	48,6% (206)	54,5% (645)
ECOG* 0-1	97,5% (n = 741)	96,5% (n = 409)	97,1% (n = 1150)
ECOG ≥ 2	2,5% (n = 19)	3,5% (n = 15)	2,9% (n = 34)
RAS mutat	38,6% (n = 293)	46,5% (n = 197)	41,4% (n = 490)
RAS no mutat	57,1% (n = 434)	47,2% (n = 200)	53,5% (n = 634)
RAS no disponible	4,3% (n = 33)	6,4% (n = 27)	5,1% (n = 60)
Malaltia irreseccable	63% (n = 479)	62,5% (n = 265)	62,8% (n = 744)
Malaltia potencialment resecable	34,5% (n = 262)	34,5% (n = 409)	34,5% (n = 409)
Malaltia resecable	2,5% (n = 19)	2,8% (n = 12)	2,6% (n = 31)
Mediana de nivells CEA (ng/mL)**#	12	19	14,6
Percentil 25	4	4,5	4
Percentil 75	80	84,9	82
Esperança de vida > 3 mesos	86,3% (n = 656)	85,4% (n = 362)	86% (n = 1018)
Esperança de vida < 3 mesos	4,5% (n = 34)	3,1% (n = 13)	4% (n = 47)
Esperança de vida no avaluable	9,2% (n = 70)	11,6% (n = 49)	10,1% (n = 119)

*DE: desviació estàndard; **RIQ: rang interquartílic; [†]P25-P75: percentil 25 - percentil 75; * ECOG: escala d'estatus funcional segons el Eastern Oncology Cooperative Group; ** CEA: antigen del carcinoma embrionari; #mesurat en un total de 659 pacients (439 homes i 220 dones).

i el 62,8% (n = 744) se li havia diagnosticat la malaltia com a irreseccable.

- Per als casos enregistrats, la mediana (percentil 25 - percentil 75 [P25-P75]) dels nivells de CEA va ser de 14,6 (4-82) ng/mL. En el 86% (n = 1.018) dels casos es va estimar que l'esperança de vida dels pacients era major de 3 mesos quan es va iniciar el tractament.
- No s'han observat diferències notables entre sexes per les diferents variables avaluades.
- Dels 1.184 tractaments, independentment de l'esquema de QT, es van administrar 652 (55%) amb bevacizumab, 256 (21,7%) amb cetuximab i 276 (23,3%) amb panitumumab.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Un 74,9% (n = 858) dels tractaments avaluables (n = 1.145) es van adherir als criteris clínics establerts a l'Acord. Dels tractaments que no es van adherir als criteris (n = 287; 21,5%), el 68,6% (n = 197) van utilitzar un esquema de QT diferent del recomanat,

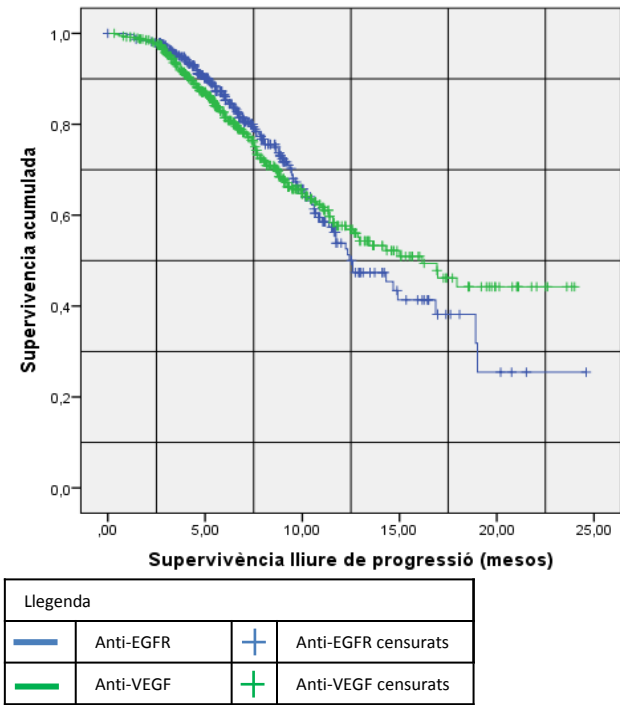
el 5,2% (n = 15) tenia un ECOG > 2 i el 10,8% (n = 31) presentava malaltia resecable en el moment del diagnòstic. D'altra banda, en el 4% (n = 47) del total de casos es va estimar que els pacients tenien una esperança de vida < 3 mesos quan es va iniciar el tractament.

Dades de seguiment i resultats en salut

- Dels 1.184 pacients amb criteris d'inici avaluables s'han exclòs 244 pacients per tenir un seguiment < 3 mesos i 68 pacients per registrar motius de discontinuació aliens al tractament, i s'han inclòs 872 pacients per a l'anàlisi de les dades de seguiment i resultats en salut.
- En el 75,5% (n = 658) dels casos es va fer un seguiment dels pacients en el període de temps recomanat a l'Acord.
- S'ha analitzat la SLP per a 870 pacients i 2 pacients s'han descartat de l'anàlisi per pèrdua de seguiment.

- En el moment de l'anàlisi no havien succeït més del 50% dels esdeveniments, per la qual cosa es proporciona la mitjana (IC 95%), que ha estat de 15,4 (14,5-16,3) mesos. Segons el tipus d'anticòs monoclonal, per als tractaments amb anti-VEGF (n = 488) la mediana (IC 95%) de SLP ha estat de 15,5 (14,4-16,6) mesos. Per als tractaments amb un anti-EGFR (n = 382) la mediana (IC 95%) ha estat de 14,4 (13-15,9) mesos. A la taula 2 es mostren els estadístics corresponents a la SLP i a la figura 2 es mostra l'estimació de la SLP segons la corba de Kaplan-Meier.

Figura 2. Corba Kaplan-Meier d'estimació de la SLP per als pacients amb CCRm avaluats (N= 870)

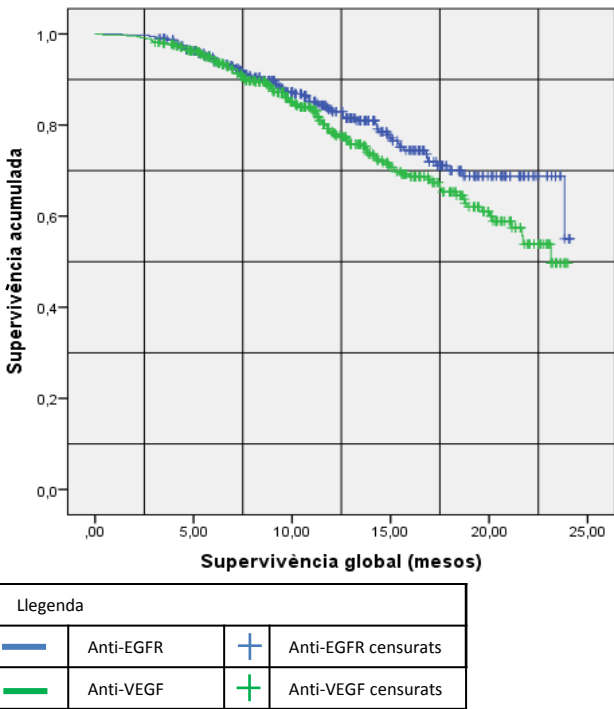


Taula 2. Anàlisi de la SLP en els tractaments per al CCRm 1L

	anti-EGFR	anti-VEGF	Total
n	382	488	870
Nre. esdev. (%)	104 (27,2%)	143 (29,3%)	247 (28,4%)
Mitjana SLP (mesos)	14,4 (13-15,9)	15,5 (14,4-16,6)	15,4 (14,5-16,3)
Mitjana tractament (mesos)	8,7	9,1	8,9
% acumulada que no progressa a l'any	38%	47%	45%

- S'ha analitzat la SG per a 870 pacients. S'han exclòs 2 pacients per pèrdua del seguiment. En el moment de l'extracció no s'havia assolit el 50% dels esdeveniments per la qual cosa es proporcionen les mitjanes (IC 95%) de SG. La mitjana de seguiment va ser de 13,8 mesos. Per al conjunt dels tractaments, la mitjana de SG va ser de 19,4 (18,9-20) mesos. Els tractaments amb anti-VEGF (n = 488) van assolir una mitjana (IC 95%) de 18,9 (18,1-19,6) mesos i els tractaments amb anti-EGFR (n = 382) de 20,1 (19,2-20,9) mesos.
- A la taula 3 es mostren els estadístics corresponents per a la SG segons grup d'anticòs monoclonal. També s'informa de la proporció acumulada de pacients que sobreviuen un any. A la figura 3 es mostra la corba Kaplan-Meier d'estimació de la SG per als pacients segons grup d'anticòs monoclonal.

Figura 3. Corba Kaplan-Meier d'estimació de la SG per als pacients amb CCRm avaluats (N= 870)



Taula 3. Anàlisi de la SG en els tractaments per al CCRm 1L

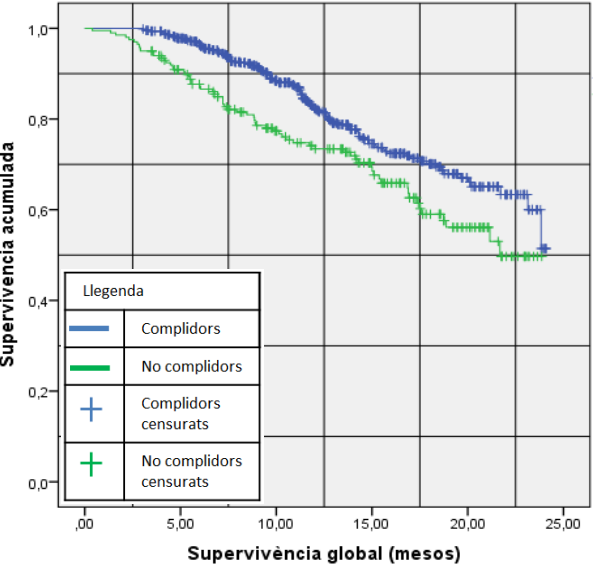
	anti-EGFR	anti-VEGF	Total
n	382	488	870
Nre. esdev. (%)	73 (19,1%)	121 (24,8%)	194 (22,3%)
Mitjana SG (mesos)	20,1 (19,3-20,9)	18,9 (18,2-19,6)	19,4 (18,9-20)
Mitjana de seguiment (mesos)	13,8	13,8	13,8
% acumulada de pacients que sobreviu a l'any	65%	56%	60%

- S'analitza per a cada un dels tractaments quina és la millor TRG. Es disposa d'informació de seguiment per a 871 tractaments, i en 30 (3,4%) casos no es va tenir informació del criteri de resposta radiològica. La millor TRG segons tipus d'anticòs monoclonal i per al total de tractaments es mostra a la taula 4. Quan s'ha avaluat la TRG a l'últim seguiment disponible, aquesta va disminuir fins al 46,2% (163) per als tractaments anti-EGFR, fins al 45,4% (206) en els tractaments anti-VEGF i fins al 45,7% (369) per al total dels tractaments.

Taula 4. Anàlisi de la resposta dels tractaments per al CCRm 1L

	anti-EGFR	anti-VEGF	Total
	(n = 389)	(n = 482)	(n = 871)
No enregistrat % (n)	3,3% (13)	3,5% (17)	3,4% (30)
Avaluables % (n)	96,7% (376)	96,5% (465)	96,6% (841)
Resposta completa % (n)	5,3% (20)	6,7% (31)	6,1% (51)
Resposta parcial % (n)	65,2% (245)	57,8% (269)	61,1% (514)
Malaltia estable % (n)	19,7% (74)	20,9% (97)	20,3% (171)
Malaltia en progressió % (n)	5,3% (20)	9,9% (46)	7,8% (66)
No evaluable % (n)	4,5% (17)	4,7% (22)	4,6% (39)
Taxa de resposta % (n)	70,5% (265)	64,5% (300)	67,2% (565)
Taxa de benefici clínic % (n)	90,2% (339)	85,4% (397)	87,5% (736)

Figura 4. Estimació de la SG dels tractaments per al CCRm 1L (n = 845)



Per al conjunt dels tractaments que segueixen els criteris d'ús recomanats a l'Acord, la mitjana (IC 95%) de SG ha estat de 19,9 (19,2-20,5) mesos amb una mitjana (DE) de seguiment de 13,4 (5,8) mesos.

Durada del tractament i motius de discontinuació

La durada mediana (P25-P75) estimada del tractament va ser de 8,1 (5,9-11,1) mesos per al conjunt dels tractaments. Les durades medianes dels tractaments segons la combinació de QT van ser de 8,9 mesos (n = 47) per a la combinació de cetuximab amb FOLFOX, de 8,4 mesos (n = 368) per a la combinació de bevacizumab amb FOLFOX i de 8 mesos (n = 192) per a la combinació de panitumumab amb FOLFOX.

Despesa i impacte pressupostari

Durant el període de gener de 2018 a desembre de 2019, la despesa global dels tractaments amb anticossos anti-VEFG o anti-EGFR en el CCRm 1L va ser de 14,3 milions d'euros per a 1.160 pacients tractats.

L'any 2018, es va registrar la facturació de 590 pacients i una despesa total de 5.634.965 €. L'any 2019, el nombre de pacients amb facturació registrada va ser de 573 i el cost de 8.625.560 €.

Anàlisi per centres

S'han tractat pacients en 27 centres (que han inclòs dades des d'1 pacient fins a 272 pacients per centre). A la taula 7 es mostren les dades desglossades sobre l'adequació dels criteris d'inici i els resultats en salut segons agrupació dels centres per nivells assistencials (major nivell assistencial [Monogràfic, 6 i 5] o menor nivell assistencial [4, 3, 2 i altres] [≤ 4]). Sis centres van tractar > 75% dels pacients analitzats que pertanyen als centres de major nivell assistencial.

Taula 5. Anàlisi de la SG segons l'adherència als criteris clínics en els tractaments per al CCRm 1L

Recomanacions de l'Acord	Compleixen	No compleixen	Total
Pacients	645	200	845
Nre. esdev. (%)	125 (19,4%)	67 (33,5%)	192 (22,7%)
Mitjana de SG (IC 95%) mesos	19,9 (19,2-20,5)	17,8 (16,6-18,9)	19,4 (18,8-19,9)
Mitjana de seguiment en mesos	13,4 (5,8)	15,5 (5,7)	13,9 (5,8)

- Per al conjunt de tractaments que no s'adherien a l'Acord, la mitjana (IC 95%) de SG ha estat de 17,8 (16,6-18,9) mesos amb una mitjana de seguiment de 15,5 (5,7) mesos. A la figura 4 i a la taula 5 es mostra el gràfic d'estimació de la SG i els estadístics corresponents, respectivament.
- Per al conjunt dels tractaments que feien un seguiment dels criteris d'ús recomanats a l'Acord, la mitjana (IC 95%) de SLP ha estat de 16,2 (15,1-17,3) mesos i una mitjana (DE) de 9 (5) mesos en tractament. Per als tractaments que no feien adherència als criteris d'ús recomanats a l'Acord, la mitjana (IC 95%) de SLP ha estat de 12,7 (11,3-14,2) mesos amb una durada de tractament de 8,4 (5,3) mesos.

En el moment de l'anàlisi constaven 571 (n = 65,5%) tractaments inactius. D'aquests, es va disposar d'informació del motiu de discontinuació de 400 tractaments (70%). Cal destacar que per a un tractament es podia registrar més d'un motiu de discontinuació. El principal motiu de discontinuació va ser la progressió de la malaltia (21,8%) i, a continuació, una intervenció quirúrgica (8,4%), els efectes adversos (4,7%), l'empitjorament de l'ECOG (4,1%), l'èxitus (2,9%) i una decisió del pacient (2,3%).

Taula 6. Cost estimat dels tractaments per al CCRm 1L (gener 2018-desembre 2019)

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab	Total
Import facturat (€)	6.673.835	3.808.527	3.778.163	14.260.525
Tractaments registrats* (%)	654 (55)	258 (22)	279 (23)	1.191
Pacients facturats (%)	633 (54)	254 (22)	276 (24)	1.163
Valors absents**	21	4	3	28
Despesa mitjana per pacient facturat (€)	10.543	14.994	13.689	12.262

*Un pacient pot haver facturat més d'un tractament.
**Diferència entre els pacients registrats a facturació i l'RPT.

- El compliment de l'Acord (mediana, [P25-P75]) per nivells assistencials no ha mostrat diferències entre els centres de major nivell assistencial (70,4%, [64,8-80%]) vs. els de menor nivell (69,8%, [61,1-75,8%]).
- En relació amb els resultats en salut, no hi hagut diferències segons el nivell assistencial dels centres. Cal tenir present que no hi ha dades segons gravetat i complexitat dels pacients entres els centres i que el nombre de pacients en els centres de menor nivell assistencial ha estat reduït.

Taula 7. Resultats del compliment dels criteris clínics i els resultats en salut per nivells assistencials

Indicadors (n/N)	Nivell assistencial	
	M, 6 i 5	≤ 4
	Mediana (P25-P75*)	
Compliment de l'Acord (N = 883/262)	70,4%, [64,8-80%]	69,8%, [61,1-75,8%]
Durada mediana del tractament (mesos)	8,7 (7,7-8,8)	7,2 (4,9-7,9)
Millor TRG (N = 437/128)	66,1% [57,9-79,5%]	57,1 [47,2-70,8%]
	Mitjana (IC 95%**)	
Mitjana SLP (N = 666/204) en mesos	15,4 (14,4-16,3)	14,5 (12,7-16,4)
Mitjana SG (N = 666/204) en mesos	19,4 [18,7-20]	19,5 [18,9-20,7]
*P25-P75: percentil 25 - percentil 75; **IC 95%: interval de confiança al 95%; M: monogràfic.		

- Les mitjanes d'import per pacient segons nivell assistencial han estat, per als centres de major nivell assistencial ha estat de 12.630 € i per als de menor nivell assistencial de 11.049 €.
- La interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades clíniques addicionals.

Paral·lelismes amb les dades de l'evidència científica

- Les característiques clíniques a l'inici del tractament i els principals resultats en salut dels pacients dels braços actius inclosos als AC emprats en el procediment d'harmonització i els registrats a l'RPT es mostren a la taula 8. S'han seleccionat les dades dels pacients inclosos als ACs de referència, específicament dels grups tractats amb anticossos anti-VEGF i anti-EGFR, i s'han descrit les seves característiques clíniques i els resultats clínics. S'han utilitzat aquestes dades com a context comparatiu respecte a les dades dels pacients inclosos a l'RPT.
- En general, les característiques dels pacients inclosos als ACs no han estat molt diferent de la dels pacients inclosos a l'RPT.
- Pel que fa a l'estat mutacional de l'oncògen RAS, hi ha proporcions disperses entre els AC i les dades de l'RPT,

- a excepció dels tractaments amb panitumumab que són similars.
- Les durades medianes de tractament són més prolongades en els pacients de l'RPT que en els dels AC, a excepció de bevacizumab.
- Pel que fa als resultats en salut, les medianes de SLP són més prolongades en els pacients de l'RPT. També hi ha diferències en la taxa de resposta al tractament que són millors en els pacients de l'RPT, possiblement atribuïbles a les diferències en la mesura de la resposta en el context dels AC i de la pràctica clínica. En canvi, les durades de SG son similars llevat de les dades de bevacizumab i panitumumab on els resultats de l'RPT són lleugerament inferiors als obtinguts als AC.

Taula 8. Característiques clíniques i resultats dels pacients registrats a l'RPT i la dels pacients inclosos als assaigs clínics de referència

	Cetuximab + FOLFOX		Cetuximab + FOLFORI		Bevacizumab + QT		Panitumumab RAS no mutat	
	OPUS (6,7)	RPT	CRYSTAL (4,5)	RPT	Hurwitz et al. (10)	RPT	PRIME (8,9)	RPT
N	169	77	599	97	402	488	325	192
Proporció d'homes (%)	53	66,2	61,6	70,1	59	59,8	67	68,2
Edat mediana (rang)	62 (24-82)	63,2 (55-72,3)	61 (22-82)	64,1 (56,5-71,1)	60 (23-86)	65,7 (59-74,4)	62 (27-85)	65 (58,8-73,4)
ECOG 0 (%)	39	46,8	55,1	53,6	58	53,7	59	41,1
ECOG 1 (%)	53	46,8	41,4	45,4	41	44,1	35	55,7
ECOG 2 (%)	9	6,5	3,5	1	< 1	2,2	6	3,1
RAS mutat (%)	45,6	100	35,7	2	-	75,4	0	0,5
RAS no mutat	48,5	-	52,8	97	-	16	100	99
RAS desconegut (%)	5,9	-	11,5	-	-	8,2	-	0,5
Durada mediana del tractament (mesos)	5,6	8,1	5,8	7,8	9,4	8,5	6	8
Mediana de seguiment (mesos)	-	13	29,9	16	-	13,4	20,6	13
SLP* (mesos)	7,2	13,1	8,9	12	10,6	15,5	10	16,9
SG* (mesos)	18,3	18,6	19,9	19,2	20,3	18,9	23,9	21,2
Millor TRG (%)	46	60	46,9	68	44,8	61,5	57,1	65,1
Resposta completa (%)	1	4	0,5	8	3,7	6,3	<1	4,1
Resposta parcial (%)	44	56	64,4	60	41	55,1	57	61
Discontinuations (%)	85,2	48,1	98,8	44,3	80,2	45,9	94	44,3
Progressió malaltia (%)	60,4	26	68,8	26,8	50,5	22,3	49	15,1
Efectes adversos (%)	8,3	2,6	8,8	1	8,4	4,7	19	6,8
Èxitus (%)	6,3	1,3	4,4	2,1	3,5	3,3	5	2,6

NA: no assolida.
*Per als pacients de l'RPT s'inclouen només aquells que han portat el mateix fàrmac.
‡Aquestes característiques clíniques no estaven enregistrades en la totalitat dels pacients inclosos a l'assaig clínic. El percentatge correspon sobre el total dels enregistrats.

Conclusions

- Durant el període estudiat s'han iniciat 1.241 tractaments emprats per tractar 1.184 pacients diagnosticats amb CCRm mitjançant bevacizumab, cetuximab o bevacizumab en combinació amb esquemes de QT.
- Els pacients que han iniciat els tractaments amb anticossos monoclonals tenien una edat mitjana (DE) de 65,2 (11,3) anys [edat mediana (RIQ) de 66 (58,4-73,8) anys], i el 64,2% eren homes.
- Pel que fa a les característiques basals dels pacients, el 97,1% tenia un ECOG entre 0 i 1, el 41,1% tenia l'oncogen RAS mutat, i el 62,8% se li havia diagnosticat la malaltia com a irreseccable, amb una mediana (P25-P75) dels nivells de CEA de 14,6 (4-82) ng/mL.
- El 74,9% (n = 858) dels tractaments ha seguit les recomanacions dels criteris clínics d'ús establertes a l'Acord de la CFT-SISCAT.
- Es disposa d'informació de seguiment per a 872 pacients. La mitjana (IC 95%) de SLP s'ha situat en 15,4 (14,5-16,3) mesos, la mitjana de SG (IC 95%) en 19,4 (18,9-20) mesos i la millor TRG en el 67,2% (n = 565). S'han observat lleugeres diferències en els resultats en salut segons si els pacients complien o no les recomanacions de l'Acord pel que fa a les mitjanes (IC 95%) de SG (19,9 [19,2-20,5] vs. 17,8 [16,6-18,9]) i la SLP (16,2 [15,1-17,3] vs. 12,7 [11,3-14,2]).
- El cost estimat dels tractaments farmacològics administrats als pacients estudiats durant el període d'estudi ha estat de 14,3 milions d'euros. La mitjana de l'import per pacient estimada oscil·la al voltant dels 12.261 €.
- S'han tractat pacients en 27 centres, dels quals Sis centres van tractar > 75% dels pacients analitzats, i s'ha observat que hi ha variabilitat entre el grau de compliment dels criteris d'inici i en els resultats clínics segons el nivell assistencial dels centres.

Bibliografia

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*. 2018;103:356-87.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
3. Ikoma N, Raghav K, Chang G. An Update on Randomized Clinical Trials in Metastatic Colorectal Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(4):667-87.
4. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.
5. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
6. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663-71.
7. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-46.

8. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
9. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346-55.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
11. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de cetuximab, panitumumab i bevacizumab per al tractament del càncer colorectal metastàtic en primera línia. Servei Català de la Salut, Barcelona: Programa d'harmonització farmacoterapèutica; 2018. Disponible a:
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/compartits/CancerCRM-1L/acord_CFT-SISCAT_cetuximab_panitumumab_bevacizumab_CCRm_1aL.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Miriam Umbria, Jose Expósito, Montse Gasol, Ramon Salazar, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament del càncer colorectal metastàtic amb anticossos anti-VEGF o anti-EGFR en primera línia . Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020

Paraules clau: càncer colorectal metastàtic, anticossos monoclonals anti-VEGF i anti-EGFR



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>